

AD

1/9/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001582902

WPI Acc No: 1976-17293X/197610

**N-Substd. 3,3-diphenyl-propylamine derivs - with vasodilatory,  
esp coronary dilatory, activity**

Patent Assignee: MAGGIONI AND C SPA (MAGG )

Number of Countries: 003 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2270853	A	19760116				197610 B
DE 2521113	A	19760318				197613
JP 51023248	A	19760224				197615

Priority Applications (No Type Date): IT 7422709 A 19740515

Abstract (Basic): FR 2270853 A

3,3-Diphenylpropylamine derivs. of formula (I) and their acid-addn. salts are new: (where R1 and R2 are H, NO2, NH2, dialkylamino or halogen; X is lower alkyl, and R is a lower alkyl, <=8C cycloalkyl, or phenyl gp. opt. substd. by 1-4C alkyl, <=6C cycloalkyl or phenyl, or X and R together form a 5-7C cycloaliphatic chain). (I) have vasodilatory activity, esp. on the coronary arteries, without harmful side effects on the blood press. or heart beat frequency.

Title Terms: N; SUBSTITUTE; PROPYLAMINE; DERIVATIVE; VASODILATING; CORONARY; DILATED; ACTIVE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Additional): A61K-031/13; C07C-087/02

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B10-B01A; B10-B04B; B12-F07

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* H1 M121 M111 M123 M113 M129 M132 M282 M283 M210 M220 M225 M226 M231  
M232 M233 M240 M270 M281 M313 M314 M315 M316 M332 M331 M334 M333 M321  
M322 M280 M342 M343 M370 M391 M392 G100 M150 M533 M532 G572 G573 G563  
G553 G050 G599 H141 H161 H181 H142 H143 H341 H342 H343 H600 H608 M640  
M650 M510 M520 M540 M541 M542 P528 M710 M414 M902

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2002 The Dialog Corporation

BEST AVAILABLE COPY

⑤

Int. Cl. 2:

**C 07 C 87/34**

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 87/22

A 61 K 31/135

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 21 113 A1

⑪

# Offenlegungsschrift **25 21 113**

⑫

Aktenzeichen:

P 25 21 113.6

⑬

Anmeldetag:

13. 5. 75

⑭

Offenlegungstag:

18. 3. 76

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

15. 5. 74 Italien 22709 A-74

⑤④

Bezeichnung:

Cycloaliphatische Derivate von 3.3-Diphenylpropylamin

⑦①

Anmelder:

Maggioni & C. S.p.A., Mailand (Italien)

⑦④

Vertreter:

Raeck, W., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 7000 Stuttgart

⑦②

Erfinder:

Carissimi, Massimo; Ravenna, Franco; Picciola, Giampaolo;  
Mailand (Italien)

- M 97 -

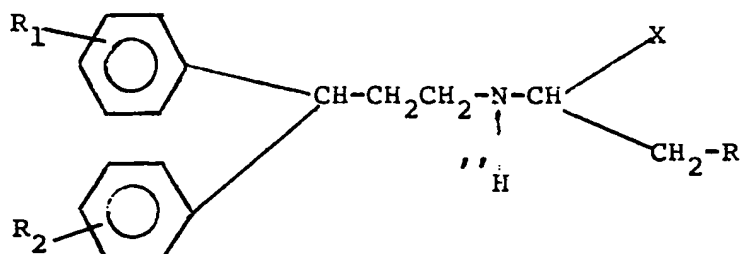
MAGGIONI & C. S.p.A.,

Via Giuseppe Colombo, 40, MILANO / Italien

Cycloaliphatische Derivate von  
3.3-Diphenylpropylamin

Die Erfindung bezieht sich auf Derivate des 3.3-Diphenylpropylamins mit oder ohne Substituenten an den Phenylringen. An den Amin-Stickstoff dieser Verbindungen ist ein Substituent gebunden, der mindestens einen cycloaliphatischen Ring enthält. Dieser Ring kann verschiedenartig substituiert sein; daraus ergibt sich die Möglichkeit der Ausbildung von geometrischen Isomeren in Abhängigkeit davon, wie die Substituenten bezogen auf die Ringebene angeordnet sind.

Die allgemeine Formel dieser Verbindungen lautet wie folgt:



609812/1005

-/-

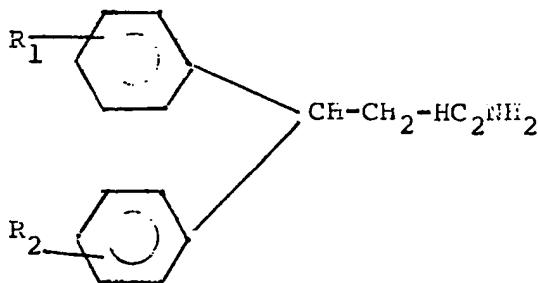
Dabei gilt folgendes:

$R_1$  und  $R_2$  können entweder gleich oder verschieden sein und stehen für folgende Atome oder Atomgruppierungen: Wasserstoffatom, Chloratom, Nitro-, Amino-, Dialkylaminogruppe.  $R$  steht für ein nieuriges Alkyl, einen cycloaliphatischen Ring mit bis zu 8 C-Atomen und einen Phenylring. Jedes enthält einen Substituenten, der aus Wasserstoff, einem Alkylrest mit bis zu 4 C-Atomen, einem cycloaliphatischen Ring mit bis zu 6 C-Atomen oder einem Phenylring bestehen kann.

Die zwei Gruppierungen  $X$  und  $R$  können unter der Voraussetzung, daß  $R$  eine Alkylgruppe mit den oben beschriebenen Substituenten ist, gemeinsam einen cycloaliphatischen Ring mit 5 - 7 C-Atomen bilden.

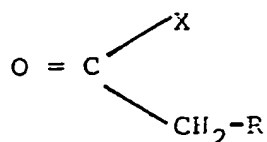
Die Verbindungen, die Gegenstand dieser Erfindung sind, zeigen ausgeprägte gefäß-erweiternde Wirkung, die sich besonders an den Koronararterien zeigt. Die Wirkung wurde durch Langendorff-Tests an isolierten Säugetierherzen verdeutlicht. Die Wirkung tritt ein, ohne daß sich unerwünschte Nebenwirkungen auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz feststellen lassen.

Für die Herstellung dieser Verbindungen wird ein Derivat mit der Formel



wobei  $R_1$  und  $R_2$  die bereits vorher beschriebene Bedeutung haben, mit einer Substanz kondensiert, die eine Carbonyl-

gruppierung der allgemeinen Formel



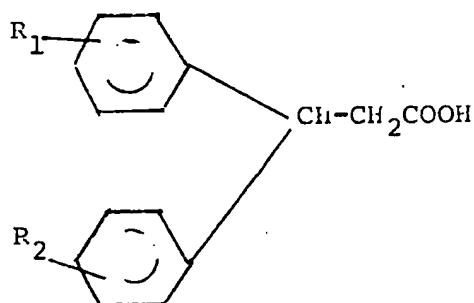
enthält.

X und R haben die gleiche Bedeutung, wie zuvor beschrieben.

Zur Umsetzung werden die beiden Reaktanten in einem neutralen Medium und in Anwesenheit eines Lösungsmittels erhitzt. Das dabei entstehende Azomethin-Derivat wird, ohne es zu isolieren, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder mit Hilfe eines gemischten Metallhydrids reduziert und so in das entsprechende sekundäre Amin übergeführt.

Die bei der Reaktion möglicherweise entstehenden geometrischen Isomeren werden mit Hilfe geeigneter Methoden getrennt. Zu diesem Zweck kann fraktioniert umkristallisiert werden, oder man benützt die Säulenchromatographie mit Hilfe geeigneter Adsorbensien (Silicagel, Aluminiumoxid).

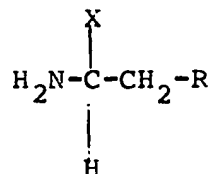
Eine andere Methode zur Darstellung der sich auf die Erfindung beziehenden Derivate ist die Kondensation einer 3.3-Diphenylpropionsäure



worin  $R_1$  und  $R_2$  die schon erwähnte Bedeutung haben, mit

-/-

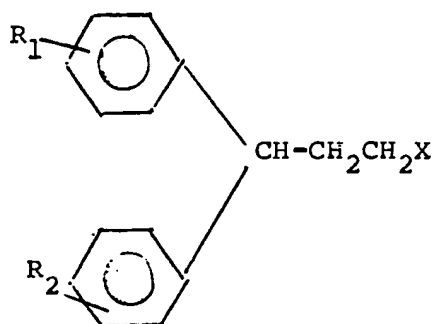
einem Amin der Formel:



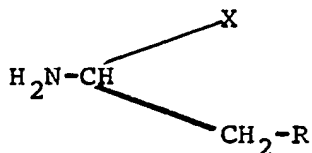
X und R haben die gleiche Bedeutung, wie bereits zuvor beschrieben.

Zur Durchführung dieser Reaktion wird zuvor aus der Säure durch Umsetzung mit Chlorameisensäureester das gemischte Anhydrid dargestellt und dieses dann mit dem Amin umgesetzt.

Eine andere Darstellungsmethode ist die Kondensation eines 3.3-Diphenyl-1-Halogenpropans mit der allgemeinen Formel



wobei  $R_1$  und  $R_2$  die bereits oben beschriebene Bedeutung haben und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel:



wobei X und R die schon beschriebene Bedeutung haben.

-/-

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele.Herstellung von N-(3.3-Diphenylpropyl)-N-methylcyclohexylaminhydrochlorid.

In eine Flasche oder in eine Parr-Hydrierapparatur werden 10,5 g 3.3-Diphenylpropylamin, 7,7 g Cyclohexylaceton, 50 ml Methanol und 150 mg Platindioxid gegeben. Unter einem Druck von 3 Atmosphären wird Wasserstoff eingeleitet und das Gemisch gerührt. Nach Absorption der theoretischen Menge Wasserstoff hört man auf zu rühren, filtriert den Katalysator ab und dampft die Lösung zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen und daraus mit einer alkoholischen HCl-Lösung das Hydrochlorid gefällt. Das Produkt wird auf einem Filter gesammelt, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 17 g (92,5 % der Theorie)

Schmp.: 175° - 177°C

Herstellung von N-(3.3-Diphenylpropyl)-N-methylcyclohexyläthylaminhydrochlorid.

1,54 g Cyclohexylaceton, 2,11 g 3.3-Diphenylpropylamin und 100 ml Benzol werden unter Rückfluß gkocht und entstehendes Wasser azeotrop abdestilliert. Wenn das Destillat klar läuft, wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Methanol aufgenommen. Die Mischung wird im Verlauf von 30 min. bei Zimmertemperatur portionsweise mit 200 mg Natriumborhydrid versetzt. Nachdem man zwei Stunden lang bei 40°C gerührt hat, gibt man einige Tropfen Wasser hinzu und destilliert das Lösungsmittel ab.

-/-

Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Das Hydrochlorid wird mit einer alkoholischen HCl-Lösung gefällt, auf einem Filter gesammelt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,53 g (95 % der Theorie)

Schmp.: 175° - 177°C.

Herstellung von N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\alpha$ -methylcyclohexylaminmaleat.

2,75 g 1.1-Diphenyl-3-brompropan, 1,37 g 1-Cyclohexyl-2-aminopropan und 70 ml Benzol werden 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen und daraus das Maleat desamins mit einer ätherischen Lösung von Maleinsäure gefällt.

Ausbeute: 3,98 g (90,6 % der Theorie)

Schmp.: 133,5° - 135,5°C

Herstellung von N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\alpha$ -methylcyclohexyläthylaminhydrochlorid.

a) N-( $\beta$ -Cyclohexylpropyl)-3.3-diphenylpropionamid.

2,26 g 3.3-Diphenylpropionsäure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst; dann werden 1,38 ml Triäthylamin hinzugefügt und die Lösung anschließend auf -10°C abgekühlt. Dann gibt man unter weiterer Kühlung 0,99 ml (1,125 g) Chlorameisensäureäthylester tropfenweise hinzu und läßt anschließend 20 min. bei -10°C stehen. Dann werden bei -10°C 1,37 g 1-Cyclohexyl-2-aminopropan, gelöst in 60 ml Dimethylformamid, tropfenweise hinzugegeben und die Mischung anschließend 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.

-/-



Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und dann hintereinander mit 2n Salzsäure, Wasser, Natriumkarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nachdem man die Lösung getrocknet hat, wird das Lösungsmittel abgedampft und das entstehende Produkt für den nächsten Verfahrensschritt verwendet.  
Ausbeute: 2,78 g (79,5 % der Theorie).

b) N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\alpha$ -methylcyclohexyläthylaminhydrochlorid.

1,5 g Lithiumaluminiumhydrid werden mit 40 ml Tetrahydrofuran versetzt. Unter einem Stickstoffstrom werden 2,75 g N-( $\beta$ -Cyclohexylisopropyl)-3.3-diphenyl-propionamid (Rohprodukt) in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, hinzugegeben. Nachdem man eine Stunde gerührt (Raumtemperatur) und 8 Stunden unter Rückfluß gekocht hat, wird der Überschuß des Reduktionsmittels mit einigen Tropfen Wasser zerstört. Die Mischung wird filtriert und anschließend bis zur Trockene eingedampft. Man nimmt mit Äther auf, trocknet die Lösung und fällt das Hydrochlorid mit einer alkoholischen HCl-Lösung. Das Hydrochlorid wird aus Isopropanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 2,05 g (70 % der Theorie)  
Schmp.: 175° - 177°C.

Herstellung von N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\alpha$ -methyl-  
(4-cyclohexylphenyl)-äthylaminlactat,

2,11 g 3.3-Diphenylpropylamin und 2,38 g p-cyclohexylphenyl-aceton werden in 100 ml Benzol gelöst, unter Rückfluß erhitzt und dabei das entstehende Wasser azeotrop abdestilliert. Nachdem man bis zur Trockene eingedampft hat, wird der Rückstand mit 50 ml Äthanol aufgenommen, langsam 30 mg Natriumborhydrid hinzugegeben, so daß die Temperatur 40°C nicht überschreitet

-/-

und anschließend zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird 1 ml Wasser hinzugefügt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen und die Lösung mit Wasser gewaschen. Durch Zugabe einer äquimolekularen Menge Milchsäure wird das Lactat gefällt. Ausbeute: 4,58 g (91,3 % der Theorie)  
Schmp.:  $127^{\circ}$  -  $129^{\circ}\text{C}$ .

Herstellung von N-(4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

In eine Flasche oder in eine Parr-Hydrierapparatur werden 8,44 g 3.3-Diphenylpropylamin, 8,35 g 4-Phenylcyclohexanon, 50 ml Äthanol und 400 mg 10%ige Palladiumkohle gegeben. Unter einem Druck von 3 Atmosphären wird Wasserstoff eingeleitet und so lang gerührt bis die theoretische Menge absorbiert ist. Nachdem man den Katalysator abfiltriert hat, wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und das zu erwartende Hydrochlorid mit einer alkoholischen HCl-Lösung ausgefällt. Man isoliert das Produkt durch Filtration und Waschen mit Äther und kristallisiert aus Äthanol um.

Ausbeute: 14,2 g (87,2 % der Theorie)

Schmp:  $285^{\circ}$  -  $287^{\circ}\text{C}$ .

Wahlweise kann durch Zugabe von Milchsäure zur ätherischen Lösung der Base das entsprechende Lactat erhalten werden. Dieses hat einen Schmelzpunkt von  $157^{\circ}$  -  $164^{\circ}\text{C}$ . Sowohl das Hydrochlorid als auch das Lactat sind Mischungen der geometrischen cis- und trans-Isomeren.

Herstellung von N-(trans-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

a) N-(trans-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropionamid.

4,52 g 3.3-Diphenylpropionsäure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, 2,77 g Triäthylamin zugegeben und die

Lösung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann versetzt man tropfenweise langsam mit 1,97 ml Chlorameisensäure-äthylester. Nachdem man die Mischung 20 min. bei  $-10^{\circ}\text{C}$  stehen gelassen hat, gibt man langsam unter Eis-Kochsalz-Kühlung eine Lösung von 3,5 g trans-4-Phenylcyclohexylamin in 60 ml Dimethylformamid hinzu. Man läßt 16 Stunden stehen, damit die Reaktion vollständig abläuft, dampft das Gemisch dann bis zur Trockene ein und nimmt den Rückstand mit Methylenchlorid (Dichlor-methan) auf. Man wäscht die Lösung hintereinander mit 2n Salzsäure, Wasser, Natriumkarbonatlösung und Wasser. Dann wird die Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

Man erhält 6,5 g (85 % der Theorie)

Schmp.:  $198^{\circ} - 199^{\circ}\text{C}$ .

b) N-(trans-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

3,5 g N-(trans-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropionamid, in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst, werden unter Kühlung langsam zu einer Suspension von 2,77 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran gegossen. Man läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen und kocht dann 16 Stunden unter Rückfluß. Dann läßt man die Lösung abkühlen und zerstört den Überschuß des Reduktionsmittels durch Zugabe weniger Milliliter Wasser. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und die Lösung getrocknet, dann wird daraus mit einer alkoholischen Lösung von HCl das Hydrochlorid gefällt. Man kristallisiert das Äthanol um.

Ausbeute: 3 g (81 % der Theorie)

Schmp.:  $268^{\circ} - 270^{\circ}\text{C}$ .

-/-

Herstellung von N-(cis-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropyl-aminhydrochlorid.

a) N-(cis-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropionamid.

4,52 g 3.3-Diphenylpropionsäure werden in 30 ml Dimethylformamid aufgelöst. Dazu werden 2,77 ml Triäthylamin gegeben und die Lösung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Dann gibt man langsam tropfenweise 1,97 ml Chlorameisensäureäthylester hinzu und läßt bei  $-10^{\circ}\text{C}$  20 min. lang stehen. Anschließend versetzt man unter Eis-kochsalz-Kühlung mit einer Lösung von 3,5 g cis-4-Phenyl-cyclohexylamin in 60 ml Dimethylformamid. Damit das Gemisch durchreagiert, läßt man 16 Stunden lang stehen und dampft anschließend bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid (Dichlormethan) aufgenommen, die Lösung hintereinander mit 2n Salzsäure, Wasser, Natriumkarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird dann getrocknet, bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand umkristallisiert. Man erhält 6,7 g (78,6 % der Theorie), Schmp.  $137^{\circ} - 139^{\circ}\text{C}$ .

b) N-(cis-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

Eine Lösung von 1,2 g N-(cis-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropionamid in 27 ml Tetrahydrofuran wird unter einem Stickstoffstrom und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0,95 g Lithiumaluminium-hydrid in 18 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nachdem man eine Stunde lang hat stehenlassen, kocht man 16 Stunden, zerstört den Überschuß des Hydrids vorsichtig durch Zugabe von etwas Wasser und kühlt das Gefäß mit Eis. Die so erhaltene Lösung wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Äther auf-

-/-

genommen, getrocknet und das Hydrochlorid mit einer alkoholischen HCl-Lösung gefällt. Man kristallisiert aus Äthanol um.

Ausbeute: 1,09 g (85,5 % der Theorie)

Schmp.:  $201^{\circ}$  -  $202^{\circ}\text{C}$ .

Herstellung von N-Cyclopentyl-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

In eine Parr-Hydrierapparatur werden 4,3 g 3.3-Diphenylpropylamin, 2,6 g Cyclopentanon, 200 ml Methanol und 200 mg Platindioxid gegeben. In die Apparatur wird Wasserstoff unter einem Druck von 3 Atmosphären eingeleitet und dabei gerührt. Die theoretische Menge Wasserstoff wird schnell aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Dann wird der Rückstand mit Äther aufgenommen und das Hydrochlorid mit alkoholischer HCl-Lösung gefällt. Der Niederschlag wird aus absoluten Äthanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 5,35 g (83,4 % der Theorie)  
Schmp:  $183^{\circ}$  -  $184^{\circ}\text{C}$ .

Herstellung von N-(4-Methylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

In eine Parr-Hydrierapparatur werden 5,3 g Diphenyl-propylamin, 3,31 g 4-Methylcyclohexanon, 200 ml Äthanol und 100 mg Platindioxid gegeben. In die Apparatur wird Wasserstoff unter einem Druck von 3 Atmosphären eingeleitet und dabei gerührt, wobei die theoretische Menge Wasserstoff schnell absorbiert wird. Nachdem man den Katalysator abfiltriert hat, wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen und das Hydrochlorid mit alkoholischer HCl-Lösung ausgefällt. Das Hydrochlorid wird aus Äthanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 7,95 g (94,3 % der Theorie)  
Schmp:  $225^{\circ}$  -  $228^{\circ}\text{C}$ .

-/-

Die zwei theoretisch denkbaren Isomeren können dünnschicht-chromatographisch getrennt werden. Man verwendet hierzu mit Silicagel Merck F<sub>254</sub> beschichtete Platten und elviert mit NH<sub>3</sub>-Äther.

Um das Gemisch quantitativ zu trennen, läßt man die Lösung durch eine Säule aus Nylon laufen, die mit Silicagel (Dry Column Grade - activity III/30 mms.) gefüllt ist. Dabei verwendet man als mobile Phase NH<sub>3</sub>-Äther. Die beiden Isomeren haben folgende Schmelzpunkte:

cis-Form: 234° - 236°C.

trans-Form: 266° - 267°C.

Herstellung von N-Cycloheptyl-3.3-diphenylpropylamin-hydrochlorid.

Eine Parr-Hydrierapparatur wird mit 5,1 g 3.3-Diphenylpropylamin, 3,24 g Cycloheptanon, 200 ml Methanol und Äthanol und 100 mg 10 %iger Palladiumkohle beschickt. Es wird gerührt und unter einem Druck von 3 Atmosphären Wasserstoff eingeleitet, dabei wird die theoretische Gasmenge schnell absorbiert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Man nimmt den Rückstand mit Äther auf und fällen das Hydrochlorid mit alkoholischer HCl-Lösung. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 7,36 g des Produkts (88,5 % der Theorie), Schmp.: 212° - 214°C.

Herstellung von N-(4-tert. Butylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid.

Eine Parr-Hydrierapparatur wird mit 4,3 g 3.3-Diphenylpropylamin, 4,73 g 4-tert. Butylcyclohexanon, 200 ml Methanol und 100 mg Platindioxid beschickt. Es wird unter Rühren Wasserstoff unter einem Druck von 3 Atmosphären eingeleitet, wobei die theoretische Gasmenge schnell aufge-

-/-

nommen wird. Den Katalysator filtriert man ab und dampft die Lösung bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit Äther aufgenommen und das Hydrochlorid mit alkoholischer HCl-Lösung gefällt. Nach dem Filtrieren wird das Produkt aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 9,1 g (92 % der Theorie) eines Produktes erhalten, das einen Schmelzpunkt von  $228^{\circ}$  -  $232^{\circ}$  hat.

Das Dünnschichtchromatogramm, entwickelt auf einer mit Silicagel (Merk F<sub>254</sub>) beschichteten Platte, unter Verwendung von NH<sub>3</sub>-Äther als mobile Phase, zeigte die Anwesenheit nur eines der beiden, theoretisch denkbaren Isomeren. Diesem Isomer wurde die trans-konfiguration zugeordnet, da sich der Theorie zufolge diese bevorzugt bilden sollte.

Herstellung von N-(4-Phenylcyclohexyl)-3.3-bis-(4-nitrophenyl)-propylaminhydrochlorid.

2 g 3.3-bis-(4-nitrophenyl)-propylamin) und 1,86 g 4-Phenylcyclohexanon werden zusammen mit 150 ml Benzol unter Rückfluß gekocht. Das entstehende Wasser wird azeotrop abdestilliert. Sobald das Destillat klar läuft wird die entstehende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 150 ml Methanol aufgenommen und im Verlauf von zwei Stunden mit 500 mg Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wird bis zur Trockene eingedampft, mit Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird entwässert und das Hydrochlorid mit alkoholischer HCl-Lösung gefällt. Man filtriert das Hydrochlorid ab und kristallisiert es aus 50 %igem Äthanol um.

Ausbeute: 2,81 g (85,5 % der Theorie)

Schmp.:  $278^{\circ}$  -  $280^{\circ}$ C.

-/-

Das Dünnschichtchromatogramm, entwickelt auf einer mit Silicagel (Merck F<sub>254</sub>) beschichteten Platte, unter Verwendung von NH<sub>3</sub>-Äther als mobile Phase, zeigte die Anwesenheit nur eines der beiden, theoretisch denkbaren Isomeren. Diesem Isomer wurde die trans-Konfiguration zugeordnet, da sich der Theorie zufolge diese bevorzugt bilden sollte.



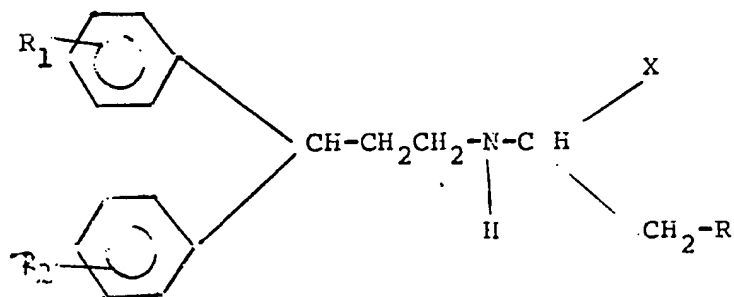
15

MAGGIONI & C. S.p.A.,  
Milano / Italien

- M 97 -

Patentansprüche

1. Verbindungen, brauchbar als Wirkstoffe zur Erweiterung der Koronargefäße, mit der allgemeinen Formel:



R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können entweder gleich oder verschieden sein und stehen für folgende Atome oder Atomgruppierungen:  
Wasserstoffatom, Chloratom, Nitro-, Amino-, Dialkylamino-  
gruppe, X stellt eine niedrige Alkylgruppe dar, R steht für  
ein niedriges Alkyl, einen cycloaliphatischen Ring mit bis  
zu 8 C-Atomen und einen Phenylring, jedes enthält einen  
Substituenten, der aus Wasserstoff, einem Alkylrest mit  
bis zu 4 C-Atomen, einem cyclo-aliphatischen Ring mit  
bis zu 6 C-Atomen oder einem Phenylring bestehen kann,  
die zwei Gruppierungen X und R können unter der Voraus-  
setzung, daß R eine Alkylgruppe mit den oben beschriebenen  
Substituenten ist, gemeinsam einen cycloaliphatischen  
Ring mit 5-7 C-Atomen bilden.

-/-

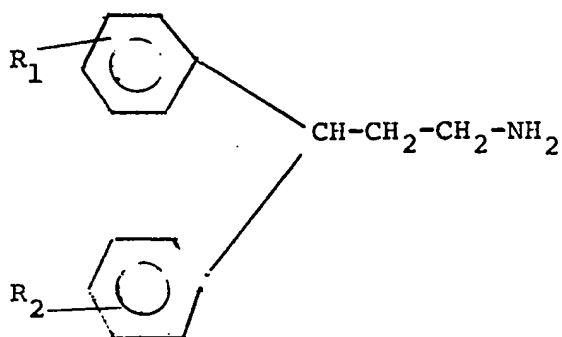
2. Salz der Verbindungen wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch Hydrochloride, Sulfate, Lactate, Tartrate, Citrate und Maleate.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\mathcal{L}$ -methylcyclohexyl-äthylamin erreicht.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(3.3-Diphenylpropyl)- $\mathcal{L}$ -methyl-(4-cyclohexyl-phenyl)-äthylaminlactat erreicht.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(trans-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylamin hydrochlorid erreicht.
7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(cis-4-Phenylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.
8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-Cyclopentyl-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-Methylcyclohexyl)-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-Cycloheptyl-3.3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.

-/-

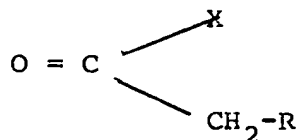
11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-tert. Butylcyclohexyl)-3,3-diphenylpropylaminhydrochlorid erreicht.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-Phenylcyclohexyl)-3,3-bis-(4-nitrophenyl)-propylaminhydrochlorid erreicht.

13. Methode zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



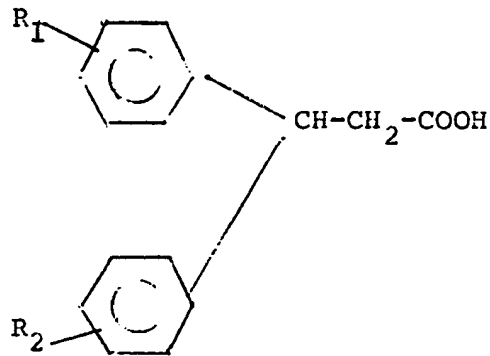
wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die Bedeutung haben, wie es in Anspruch 1 definiert ist, mit einer Substanz kondensiert wird, die eine Carbonylgruppe der allgemeinen Formel:



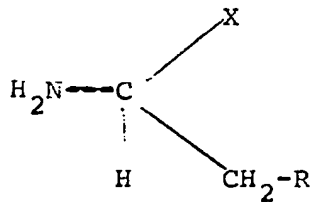
enthält, wobei X und R die Bedeutung haben, wie in Anspruch 1 definiert ist; die Kondensation geschieht in der Weise, daß die beiden, oben definierten Reaktanten in einem neutralen Medium und in Anwesenheit eines Lösungsmittels erhitzt werden, und daß die dabei entstehende Azomethin-Verbindung, ohne dieselbe zu isolieren, entweder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder mit einem gemischten Metallhydrid reduziert wird.

-/-

14. Methode nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine 3.3-Diphenylpropionsäure der allgemeinen Formel:



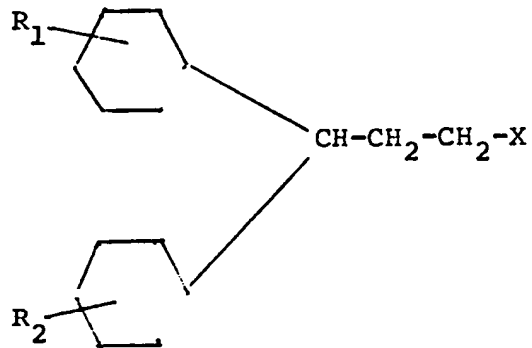
wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die Bedeutung haben, wie es in Anspruch 1 definiert ist, mit einem Amin kondensiert wird, das folgende allgemeine Formel besitzt:



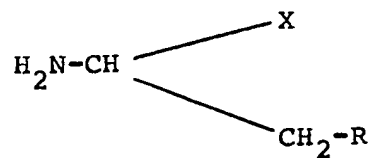
Wobei X und R die Bedeutung haben, wie es in Anspruch 1 definiert ist; zuvor wird mit Hilfe eines Chlorameisensäureesters das gemischte Anhydrid dargestellt; das daraus erhaltene Amid wird mit einem gemischten Metallhydrid reduziert.

15. Methode nach Ansprüchen 13 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3.3-Diphenyl-1-halogenpropan der allgemeinen Formel

-/-



wobei  $R_1$  und  $R_2$  die Bedeutung haben, wie es in Anspruch 1 definiert ist, und X ein Halogen aus der Gruppe Chlor, Brom, Jod darstellt, in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Amin der allgemeinen Formel



kondensiert wird, wobei X und R die Bedeutung haben, wie es in Anspruch 1 definiert ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**